

$S_N^H$  реакции в синтезе аминохиноксалиновЧупахин О.Н.,<sup>a,b</sup> Мусихина А.А.,<sup>a</sup> Утепова И.А.,<sup>a</sup> Щербакова М.А.<sup>a</sup><sup>a</sup> УрФУ, Российская Федерация, 620002, Екатеринбург, ул. Мира, 19. Факс: (343) 374-04-58.<sup>b</sup> Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, Российская Федерация, 620041, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22. Факс: (343) 374-11-89. E-mail: chupakhin@ios.uran.ru

Показано, что хиноксалин и его N-оксид вступают в реакции окислительного нуклеофильного замещения водорода ( $S_N^H$  (AO)) с аминами с образованием аминопроизводных.

Благодаря тому, что гетероциклические соединения, содержащие в своем строении аминогруппы, обладают разнообразной фармакологической активностью, могут использоваться в агрохимии и для создания новых материалов<sup>1,2</sup>, введение в структуру гетаренов аминных фрагментов является актуальной синтетической задачей.

Для получения аминопроизводных (гетеро)аренов в настоящее время наиболее часто используются катализируемые комплексами палладия, никеля или меди кросс-сочетания Бухвальда-Хартвига (гетеро)арилгалогенидов (трифлатов) с аминами<sup>3,4,5</sup>. В то же время для  $\pi$ -дефицитных азгетероциклов альтернативным методом функционализации являются реакции нуклеофильного замещения водорода ( $S_N^H$ ).<sup>6,7</sup>

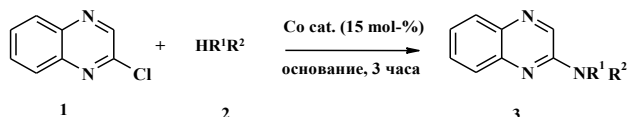


Схема 1. Пример кросс-сочетания Бухвальда-Хартвига

В настоящее время для получения аминохиноксалинов известно не так много приемов. Наиболее распространенный из них - это реакция кросс-сочетания аминов с 2-хлорхиноксалином с использованием кобальтовых катализаторов.<sup>5</sup>

Однако, аминирование может быть осуществлено при использовании известной методологии функционализации гетероциклов - реакций нуклеофильного замещения водорода ( $S_N^H$ -реакций).  $S_N^H$ -Процессы не требуют введения в субстрат галогена и протекают без использования катализа металлами. Было показано, что для получения  $S_N^H$ -продуктов аминирования гетероциклических соединений необходима активация либо  $\pi$ -дефицитных азгетероциклов, либо аминов.

Было показано, что хиноксалин реагирует с амидами лития с образованием соответствующих аминопроизводных **3a-c**. Реакция проходит легко и с хорошими выходами 65-75%.

В свою очередь, известным приемом активации азидов в  $S_N^H$  реакциях является их перевод в форму

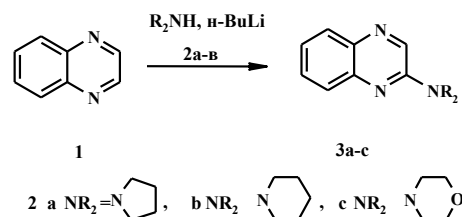


Схема 2. Аминирование хиноксалина

N-оксидов. Однако реакции амидов лития с хинолин-N-оксидом, вопреки ожиданиям, проходят неселективно, в результате образуются 3 продукта: 2-аминохиноксалиноксид, 3-аминохиноксалиноксид, 2,3-диаминохиноксалиноксид.

Было установлено, что хиноксалин-2-оксид реагирует с аминами в присутствии окислителя  $AgPy_2MnO_4$ .<sup>8</sup> В результате были получены аминопроизводные хиноксалина **3**, **5**. Нужно отметить, что в реакции хиноксалин-1-оксида **4** с пирролидином ароматизация, вероятно, может проходить одновременно по окислительному пути  $S_N^H$ (AO) и по дезоксигенативному - по схеме присоединение-отщепление  $S_N^H$ (AE), поэтому в данном случае наряду с производным, содержащим N-оксидную функцию **5a**, был выделен аминохиноксалин **3a** с выходом 25%. Соединения **5a-c** были получены с выходами 50-60%.

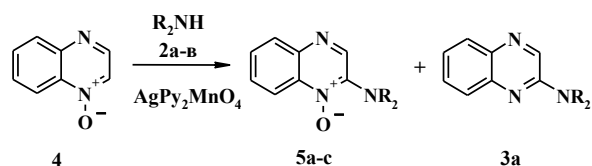


Схема 3. Аминирование хиноксалин-N-оксида

Аминохиноксалины **3**, **5** были охарактеризованы с помощью элементного анализа, ЯМР  $^1H$  спектроскопии и масс-спектрометрии. Предложенное строение соответствует спектральным характеристикам и данным элементного анализа. В масс-спектрах регистрируется пик молекулярного иона. Для установления структуры синтезированных производных нами также был использован метод PCA.

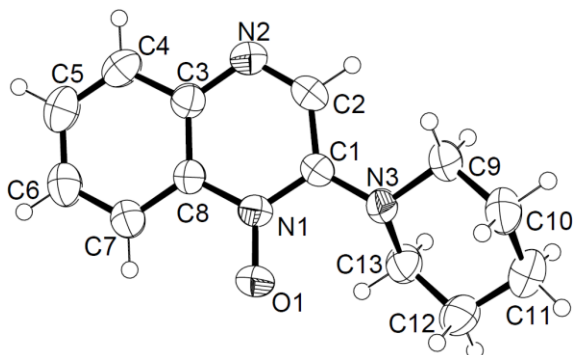


Рис.1. Молекулярная структура **5b**

Таким образом, в результате исследований было показано, что реакции нуклеофильного замещения водорода с сопоставимыми выходами могут являться альтернативным кросс-сочетанию методом для получения аминопроизводных гетероциклических соединений ряда хиноксалина. Эти превращения являются одним из многочисленных примеров реакций такого рода.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 10-03-00756-а) и Совета по грантам

Президента Российской Федерации (программа государственной поддержки молодых ученых, грант МК-1901.2011.3, программа государственной поддержки ведущих научных школ, грант НШ-65261.2010.3).

### Библиографический список

- 1 Corey E. J., Czako B., Kürti L. *Molecules and Medicine*, Wiley, Hoboken, New Jersey. **2007**, p. 272.
- 2 Kienle M., Dubbaka S. R., Brade K., Knochel P. // *European Journal of Organic Chemistry*. **2007**. 25. P. 4166.
- 3 Liang J., Buchwald S. L. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed.; De A. Meijere, F. Diederich, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany. **2004**, p. 699.
- 4 Hartwig J. F. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; E. Negishi, Ed.; Wiley-Interscience: New York. **2002**. p. 3350.
- 5 Ito Y., Fujita K., Yamaguchi R. // *European Journal of Organic Chemistry*. **2009**. P. 4586.
- 6 Chupakhin O. N., Charushin V. N., Van der Plas H. C. *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*, N. Y., San Diego: Academic Press. **1994**. p. 367.
- 7 Charushin V. N., Chupakhin O. N. // *Pure and Applied Chemistry*. **2004**. 76 (9). 162.
- 8 Гулевская А. В., Пожарский А. Ф. // *Известия АН, Серия химическая*. **2008**. 5. С. 899.